

Alcoholismo, personalidad y control de los impulsos

J. Gibert-Rahola, C. Martinez y L. Ferrando
Departamento de Neurociencias. Universidad de Cádiz

El alcoholismo es una enfermedad de predisposición genética difícil de tratar y son frecuentes los pacientes en los que esta patología es irreversible, incontrolable e incurable. La recuperación del alcohólico (mantener la abstinencia) depende de muchos factores: la propia enfermedad, su personalidad y del entorno (lo que le rodea). El tratamiento (puesto que es una enfermedad) debe tener en cuenta todos estos aspectos.

El alcoholismo se sustenta en tres columnas fundamentales:

- Refuerzo.
- Recompensa.
- Pérdida del control de los impulsos .

El refuerzo, que en las primeras fases es positivo pero en fases más avanzadas es negativo, se produce a nivel del s. límbico e intervienen DA, GABA, NA, 5-HT, opioides y otros neuropéptidos.

El alcohol aumenta la dopamina que regula la recompensa (al aumentar esta sustancia nos sentimos gratificados), pero cuando nos dan cualquier premio (recompensa) lo queremos todo, no solo una parte. Por este motivo, cuando el alcohólico bebe lo hace de una forma exagerada, hasta que ésta, la dopamina, se ha producido en cantidad suficiente. La recompensa también está relacionada con la serotonina y con las endorfinas. Estas últimas se consideran que son las sustancias químicas de la felicidad. Por otra parte, el alcohólico no puede controlar sus impulsos, aspecto que está relacionado con la serotonina.

Nos vamos a centrar en este último aspecto y la relación que puede tener con la personalidad de estos enfermos. Buscaremos aquellos aspectos coincidentes, especialmente a nivel bioquímico, para poder establecer unos criterios terapéuticos fundamentados.

La personalidad puede definirse como el conjunto de rasgos emocionales y conductuales que, en condiciones normales, caracterizan a una persona en su vida diaria haciendo que el comportamiento de la misma sea relativamente estable y predecible.

Los trastornos y tipos de personalidad han sido descritos desde hace miles de años, como se manifiesta en los cuatro temperamentos hipocráticos: el pesimista, melancólico; el abiertamente optimista, sanguíneo; el irritable, colérico; y el apático, flemático. Es interesante observar que cuando los primeros griegos teorizaban que dichos temperamentos estaban determinados por la proporción relativa de los cuatro humores corporales (bilis negra, sangre, bilis amarilla, y las flemas respectivamente) ya se estaban reflejando los actuales intentos por descubrir las bases biogenéticas de la personalidad.

Un trastorno de personalidad supone una variante de estos rasgos de carácter, que están mucho más acentuados de lo normal. Los pacientes con este trastorno presentan patrones de relación y de percepción de sí mismo y del ambiente inflexibles, desadaptativos y muy arraigados. Como consecuencia tienen dificultades para responder de forma flexible y adaptativa a su entorno y a los cambios y demandas de la vida y careciendo de capacidad de reaccionar bajo estrés.

La vivencia de este trastorno es egosintónica, es decir, el paciente vive estos rasgos alterados como propios y por tanto no se siente ansioso debido a sus conductas desadaptadas.

En contraste con los trastornos del Eje I del DSM-IV, que pueden variar en intensidad, los trastornos de personalidad que pertenecen al Eje II, se presentan estables y son características propias de un individuo a lo largo de su vida.

La distinción conceptual entre trastornos del Eje I y II, aunque académicamente útil, está evolucionando hacia clasificaciones más ambiguas y menos tajantes, porque los estudios neurofarmacológicos sugieren que los rasgos de personalidad pueden modularse con tratamiento psicofarmacológico.

El modelo conceptual propuesto por Van Praag donde la alteración en ciertos neurotransmisores puede estar unida a alteraciones de la conducta y del comportamiento del individuo, es claramente aplicable a la personalidad humana igual que a la enfermedad psiquiátrica. Se requiere poca imaginación para ver que la timidez es indicativa de una disminución de la actividad dopaminérgica o noradrenérgica mientras que la socialización puede expresar un aumento en esos transmisores.

Clasificación:

Los trastornos de personalidad están localizados en el Eje II de DSM-IV. Según DSM-IV los trastornos de personalidad se clasifican en tres grupos:

- **Grupo A.** Comprende los trastornos de personalidad paranoide, esquizoide y esquizotípico.
- **Grupo B.** Incluye los trastornos antisocial, límite, histriónico y narcisista.
- **Grupo C.** Comprende los trastornos por evitación, dependencia y obsesivo-compulsivo y el trastorno de personalidad no especificado que incluye los trastornos pasivo-agresivo y depresivo.

Muchos de los trastornos de personalidad se solapan y no han sido validados. Con DSM-IV el número total de trastornos de personalidad se ha dejado en 10. Por otra parte, muchos individuos presentan rasgos que no se limitan a un único trastorno de personalidad. Si un paciente cumple criterios para más de un trastorno, debería recibir todos los diagnósticos necesarios.

Grupo A: "Grupo aislado". Donde la principal característica es la **desorganización cognitiva** que hace referencia a la capacidad de un individuo de captar y seleccionar la información relevante del medio, organizarla en relación con la experiencia pasada y formular estrategias apropiadas para interactuar con el mismo. Esta percepción de la realidad está severamente alterada en la esquizofrenia y trastornos relacionados con la misma, donde quizás haya un déficit de interpretación de las normas sociales. Los trastornos de personalidad de este grupo A son más comunes en familiares de enfermos esquizofrénicos, sobre todo el trastorno esquizotípico.

Grupo B: "Grupo dramático". Su principal característica es su **impulsividad e inestabilidad afectiva**.

La **impulsividad** es un rasgo característico del trastornos histriónico, límite y antisocial y puede definirse como una disminución del umbral para la acción motora, sobre todo comportamientos agresivos, en respuesta a estímulos ambientales. Estos individuos tienden a externalizar sus problemas e hiperresponder a estímulos ambientales.

La **inestabilidad afectiva** es característica del trastorno límite aunque también puede observarse en el trastornos histriónico y narcisista. Estos individuos cambian su afecto en horas o incluso minutos y pasan del enfado a la desilusión y/o irritabilidad. Estos cambios tienen gran relación con cambios ambientales como separación o frustración.

Grupo C: "Grupo ansioso". Su principal rasgo es la ansiedad. Tienen una gran prontitud de anticipar el castigo o las consecuencias infortunadas de su comportamiento. Dada su timidez, a menudo muestra un cortejo vegetativo acompañante. Como consecuencia pueden inhibir, por miedo, todo comportamiento que vivan como asertivo, competitivo o potencialmente

peligroso.

Si analizamos las características del paciente alcohólico nos damos cuenta que la mayoría de ellos podrían incluirse tanto en el grupo B como en el C. Por otra parte, si analizamos la etiología y neuroquímica de los trastornos de personalidad, veremos que también existe muchos puntos en común.

Etiología de los trastornos de personalidad:

Factores genéticos.

Estudios realizados en 15.000 pares de gemelos indican que los trastornos de personalidad, hablando en general, pueden tener una base genética. También en el alcoholismo se invoca una predisposición genética.

Factores ambientales.

La disfunción del SNC en la niñez con signos neurológicos leves son más comunes en trastornos antisocial y límite de la personalidad.

La “bondad de la crianza”: un niño ansioso criado por una madre ansiosa es más vulnerable a un trastorno de personalidad de lo que sería el mismo niño criado por una madre tranquila.

Las culturas que refuerzan la agresión pueden potenciar a la aparición de trastornos de personalidad paranoides y antisociales.

En lo que se refiere al alcoholismo, la influencia de los factores ambientales ha sido ampliamente demostrada.

Factores biológicos:

Hormonas. Los pacientes con rasgos de impulsividad a menudo muestran niveles elevados de testosterona, 17-estradiol y estrona.

MAO plaquetaria. Un nivel bajo se asocia con actividad y sociabilidad en primates.

Seguimiento ocular. Los movimientos oculares en personas normales son sacádicos (sacudidas). En personas con rasgos de introversión, baja autoestima y retraimiento así como

en pacientes con un trastorno esquizotípico de la personalidad, estos movimientos son anómalos.

Neurotransmisores. Niveles altos de endorfinas pueden relacionarse con personas flemáticas-pasivas. La serotonina y dopamina tendrían una función activadora. El incremento de la dopamina en el SNC puede inducir euforia. La serotonina reduce la depresión, impulsividad y rumiación en algunas personas y puede producir una sensación de bienestar. Los niveles de 5-HIAA son bajos en personas que intentan suicidarse y en pacientes impulsivos y agresivos.

En su libro “Escuchando al Prozac”, Peter Kramer describió cambios de personalidad muy importantes (por ejemplo disminución de la sensibilidad al rechazo, incremento de la asertividad, mejora de la autoestima y mejora de la capacidad para tolerar el estrés que puede darse cuando los niveles de serotonina se incrementan como resultado de la administración de fluoxetina. Estos cambios se producen independientemente del diagnóstico.

Electrofisiología. En algunos pacientes con trastornos de la personalidad, en especial del tipo antisocial y límite, se han observado cambios en la conductancia eléctrica que se reflejan en el EEG (actividad de ondas lentas).

Factores psicoanalíticos. Sigmund Freud sugirió en un principio que los rasgos de personalidad estaban relacionados con una fijación en uno de los estadios del desarrollo psicosexual. Por ejemplo, un carácter oral es pasivo y dependiente debido a la fijación en un estadio en el que predomina la dependencia de los demás para alimentarse.

Más tarde, Wilhelm Reich acuñó el término “armadura del carácter”, para describir los estilos defensivos característicos que utilizan las personas para protegerse de sus impulsos internos y de la ansiedad que le producen las relaciones significativas. En cada ser humano, la marca diferencial de su personalidad viene muy determinada por sus mecanismos de defensa específicos. Cada trastorno de la personalidad del Eje II posee un grupo de mecanismos de defensa que ayudan al especialista psicodinámico a reconocer el tipo de patología del carácter presente.

Cuando las defensas trabajan de una forma efectiva, los pacientes con trastornos de la personalidad son capaces de controlar la ansiedad, la depresión, la ira, la vergüenza, la culpa y otros afectos. Como las conductas de los pacientes suelen ser egosintónicas, los pacientes pueden mostrarse reacios a seguir un tratamiento porque sus defensas son importantes para controlar los afectos desagradables y no están interesados en deshacerse de ellas.

Nos ocuparemos ahora de la psicobiología de los distintos tipos de trastornos de la personalidad:

A1. Psicobiología de los rasgos tipo psicótico:

Los trastornos de personalidad relacionados con la esquizofrenia incluyen los trastornos esquizotípicos, paranoide y esquizoide. De estos, el trastorno esquizotípico es el más conocido y el más relacionado con la esquizofrenia. Los síntomas psicóticos de estos trastornos incluyen pensamiento mágico, ideas de referencia y distorsiones de la percepción.

Como la sintomatología psicótica de los esquizofrénicos se ha relacionado con hiperactividad dopaminérgica, la mayoría de los estudios se han basado en esta hipótesis. De hecho los niveles de homovalínico HMA en plasma y LCR son mayores en pacientes esquizotípicos seleccionados con sintomatología psicótica. Sin embargo las ideas actuales en relación con el sistema dopaminérgico en la esquizofrenia, hacen referencia a hipodopaminergia en córtex frontal e hiperdopaminergia en áreas subcorticales.

B1. Psicobiología de la sintomatología deficitaria:

Los descendientes de pacientes afectos de esquizofrenia muestran inmadurez durante el desarrollo y presentan un aumento en la posibilidad de aparición de esquizofrenia.

Una variedad de estudios muestran que tanto los pacientes con trastornos de personalidad relacionados con la esquizofrenia así como esquizofrénicos padecen déficits en los procesos de información, neuropsicológicos y alteración en las tareas psicofisiológicas. Así se ha comprobado una alteración en el seguimiento visual de los objetos asociada a rasgos de personalidad deficitarios de pacientes esquizofrénicos. Además los pacientes con trastorno esquizotípico de personalidad también muestran alteraciones en otras tareas que requieren la atención, como el Continuous Performance Test (CPT) y el Blackward Masking Task (BMT). Los pacientes esquizofrénicos muestran alteraciones en la corriente galvánica de la piel en respuesta a estímulos visuales similares a los hallados en pacientes esquizotípicos

Esta sintomatología deficitaria de los trastornos de personalidad relacionados con la esquizofrenia se cree que puede estar asociada a alteraciones de la estructura cerebral. En un análisis inicial se ha encontrado un aumento del tamaño de los ventrículos junto con una reducción de las concentraciones de homovalínico en LCR y plasma asociado a sintomatología deficitaria. Además la reducción del tamaño frontal se correlaciona con rasgos esquizotípicos es sujetos voluntarios. Sin embargo estas anomalías no se han encontrado en pacientes con trastorno personalidad límite.

Estos datos sugieren que los trastornos de personalidad esquizotípica con sintomatología deficitaria se caracteriza por una alteración del procesamiento cortical, aumento del tamaño de los ventrículos y reducción de la actividad dopaminérgica.

La alteración cognitiva parece asociada a un descenso de la actividad dopaminérgica sobre todo el receptor D1 de las áreas corticales frontales que puede ser necesario para la integridad de la memoria y otras funciones cognitivas.

C1. Psicobiología del comportamiento impulsivo-agresivo:

La **impulsividad-agresividad** es un rasgo definitivo en el trastorno de personalidad límite y antisocial y en menor medida en el histriónico y narcisista.

Se han propuesto diversos modelos para explicar los mecanismos neuroanatómicos y funcionales del SNC que controlan las emociones y conductas, incluyendo las conductas impulsivas y especialmente la agresividad. Entre ellos destaca el propuesto por Bear y modificado por Fogel y Stone para pacientes neurológicos. En este modelo, el hipotálamo, el complejo amigdalóide y el córtex frontal juegan un papel primordial en la regulación de la agresividad y de otras conductas impulsivas.

Una acción impulsiva requiere que exista activación (arousal) (tallo cerebral, hipotálamo), un motivo y un plan de ejecución (córtex frontal). Para que se realice (córtex motor, ganglios basales) el plan debe eludir los mecanismos de inhibición (córtex orbitofrontal). La formulación del plan y los mecanismos de activación dependen de la percepción de la situación (áreas asociativas) y del análisis del contexto (dorsolateral frontal). El motivo depende de la percepción de la situación y esta relacionada con el estado de ánimo (sistema límbico), y ambos pueden conducir a una alteración del nivel de activación propio de cada individuo. Esta hipótesis se basa en estudios en los que se ha inducido agresividad o rabia como las lesiones del bulbo olfatorio o del septum, estimulación eléctrica de zonas del sistema límbico o de la amígdala, concuerdan con el modelo de Fogel y Stone.

La predisposición a conductas impulsivas implica la disfunción de los sistemas cerebrales que inhiben la acción y las conductas agresivas que se producirían como respuesta a los estímulos. La mayoría de los trabajos publicados sugieren que la disfunción de los sistemas cerebrales que modulan o inhiben una conducta impulsiva se debería a la alteración concomitante de distintos sistemas de neurotransmisión (serotonina, noradrenalina, dopamina y acetilcolina) y se ha intentado establecer la localización neuroanatómica de estos sistemas (hipotálamo, amígdala y córtex prefrontal). Por otra parte, las conductas impulsivas están relacionadas con la depresión, alcoholismo o con lesiones de áreas cerebrales específicas, especialmente de la región frontotemporal.

Sin embargo, cada día disponemos de más datos (preclínicos, clínicos y postmortem) que sugieren la importancia de moduladores subcorticales, destacando entre ellos la serotonina. Se ha investigado el metabolismo central de la serotonina para poder establecer cual es la participación de los sistemas serotoninérgicos en distintos tipos de pacientes agresivos, con trastornos de personalidad o que cometen agresiones con violencia. Los resultados obtenidos

señalan que efectivamente existen alteraciones de estos sistemas, de manera que la falta de control de los impulsos está relacionada con una disminución del turnover de la serotonina en el cerebro. Por otra parte, tanto los resultados obtenidos en animales de experimentación como los obtenidos en estudios clínicos sugieren la existencia de una correlación específica entre las conductas impulsivas e indicadores de la disminución de la actividad serotoninérgica. Asimismo, los datos de que disponemos en la actualidad muestran una clara correlación entre los efectos moleculares de los antidepresivos sobre los sistemas serotoninérgicos y su eficacia en la depresión, ansiedad o para controlar algunas conductas impulsivas.

Estudios preclínicos:

Dentro de las conductas impulsivas podemos incluir muchas situaciones que se dan en la clínica psiquiátrica como el suicidio, violencia, agresividad, bulimia o trastornos obsesivo-compulsivos. Sin embargo, a nivel experimental, es fácilmente comprensible que sea muy difícil diseñar modelos animales que sean un fiel reflejo de la patología humana. Por lo general, en estos modelos sólo podemos investigar efectos conductuales muy específicos de los psicofármacos e intentar correlacionar estos efectos con su acción terapéutica. En lo que se refiere a las conductas impulsivas, no disponemos de un modelo paradigmático, y la mayoría de los estudios se han llevado a cabo utilizando diferentes modelos, por lo que los resultados obtenidos deben ser interpretados con mucha precaución.

En general, los estudios preclínicos indican que los sistemas serotoninérgicos median la inhibición conductual y que las lesiones de estos sistemas producen una disminución de la capacidad para suprimir las conductas consecuentes al castigo. Un hecho que se produce concomitantemente a la desinhibición conductual es un marcado incremento de las conductas agresivas no moduladas.

Los estudios preclínicos realizados pueden dividirse en dos grupos:

1. El primer grupo incluye los que han utilizado paradigmas de agresividad. Valzelli, en 1971, ya observó una correlación entre las conductas agresivas y una baja relación 5-HIAA/5-HT en cerebro entero. Estudios posteriores mostraron que la reducción del turnover de serotonina por medios farmacológicos (p-clorofenilalanina), dietéticos o quirúrgicos induce agresividad, la cual puede ser antagonizada por sustancias que aumenten la actividad serotoninérgica como son los inhibidores de la recaptación o agonistas de los receptores.

Los resultados obtenidos utilizando paradigmas de agresividad también sugieren la participación de la noradrenalina (NA) en la conducta agresiva tanto en la rata como

en el gato. El incremento de la función NA cerebral induce rabia y agresividad, mientras que el vaciamiento de los depósitos de catecolaminas, la inhibición de la síntesis o la utilización de bloqueantes adrenérgicos antagonizan estas conductas.

La función de los sistemas GABA/benzodiacepinas en las conductas agresivas es muy controvertida. Por una parte, los fármacos que aumentan la actividad GABAérgica central ejercen efectos antiagresivos, pero, por otra, las benzodiacepinas pueden aumentar o disminuir estas conductas.

2. El segundo grupo de modelos animales incluye paradigmas más específicos encaminados a investigar conductas animales relacionadas especialmente con el control de los impulsos. En el modelo de Thiébot, que se basa en la capacidad de espera o retraso de la recompensa, los ansiolíticos (benzodiacepinas y agonistas 5-HT_{1A}) disminuyen la capacidad de espera, es decir, el control de los impulsos, y estos fármacos disminuyen la función serotoninérgica. Lo que concuerda con los datos clínicos que indican la acción desinhibidora que muestran las benzodiacepinas y que puede ser causa de hostilidad, agresividad u otras conductas violentas.

Por otra parte, los antidepresivos (imipramínicos, ISRS, IMAO, agonistas β -adrenérgicos) aumentan el tiempo de espera tolerado, lo que puede indicar una relación con su actividad antidepresiva o con la eficacia de estos fármacos en patologías que se caracterizan por una disminución del control de los impulsos. Neuroquímicamente, los antidepresivos parecen modular las vías serotoninérgicas en la dirección opuesta a como lo hacen los ansiolíticos.

Si analizamos todos los resultados obtenidos en los estudios con animales de experimentación, podemos concluir que el incremento de la función serotoninérgica antagoniza o disminuye aquellas conductas relacionadas con un pobre control de los impulsos, pero la serotonina no es el único neurotransmisor en el cerebro. Las conductas dependen del nivel de actividad y de la interacción de varios sistemas de neurotransmisión. En efecto, también poseemos datos experimentales que indican que la NA, DA, acetilcolina y GABA también participan en la regulación de algunas conductas, pero la serotonina sería la responsable de su expresión.

La disfunción de los sistemas serotoninérgicos puede estar asociada con alteraciones de la regulación de los ritmos circadianos y con la tendencia a la hipoglucemia. Una ligera hipoglucemia se relaciona con irritabilidad e impulsividad. Por ejemplo, en la rata, la lesión del núcleo supraquiasmático induce hipoglucemia y este núcleo es el marcapasos circadiano endógeno más importante en el SNC y recibe proyecciones serotoninérgicas del tronco cerebral.

Finalmente, algunos estudios sugieren la posible asociación entre alteraciones

genéticas y conductas impulsivas, de manera que algunas cepas de ratones agresivos muestran un cromosoma Y largo.

Estudios clínicos:

Los pacientes con este rasgo se irritan muy fácilmente y es más probable que desarrollen comportamientos agresivos, abuso de sustancias, autoagresiones y promiscuidad. Puede tener distinta expresión en distintos trastornos. Así en trastorno límite, la impulsividad-agresividad está en relación con la inestabilidad afectiva y se desencadena sobre todo frente a episodios de pérdidas o frustración. Sin embargo, en la personalidad antisocial, el comportamiento impulsivo-agresivo suele estar más alejado de la enfermedad mental y más próximo a un comportamiento delictivo.

El rasgo impulsividad parece que se hereda parcialmente. Puede estar asociado a epilepsia, trastorno de atención y niveles elevados de testosterona y endorfinas.

El **sistema serotoninérgico**, que sirve como inhibidor del comportamiento, está siendo cada vez más implicado en la biología de este rasgo. La anormalidad del sistema serotoninérgico tanto en animales como en humanos es el hecho más estudiado en relación con el comportamiento impulsivo-agresivo.

Los resultados de la mayoría de los estudios clínicos concuerdan con los obtenidos experimentalmente y muestran una correlación entre conductas impulsivas y disminución de los niveles o actividad de la serotonina, pero también existen estudios en los que se han obtenido datos que implican a otros neurotransmisores.

Los hallazgos clínicos más importantes, expresados como correlaciones, pueden resumirse de la siguiente manera:

1. Serotonina:

a. Niveles bajos de 5-HIAA en LCR con:

- Suicidio:

Más intentos de suicidio en comparación con pacientes con niveles altos aunque hay estudios que los correlacionan con niveles altos.

Conducta suicida en pacientes con trastornos de personalidad.

Conducta suicida en pacientes depresivos, con trastornos de personalidad y esquizofrénicos.

Actos suicidas con violencia.

- Hostilidad, rabia, conducta impulsiva y/o agresiva:

Conducta agresiva en militares y con antecedentes de conductas agresivas en la infancia en las mismas personas.

Conducta impulsiva y agresiva.

Tendencia a conductas impulsivas manifestadas como violencia hacia otros o intentos de suicidio.

Homicidas que han matado a la esposa, amante o a sus hijos mas que en los que han matado a alguien con menos significado emocional.

Hostilidad medida por Rorschach.

Impulsividad, búsqueda de sensaciones y baja socialización.

Pacientes con lesiones del lóbulo frontal (frecuentemente tienen accesos incontrolables de rabia) o lesiones del lóbulo.

Presencia de hostilidad en voluntarios sanos.

Puntuaciones altas de impulsividad y de depresión en el MMPI pero no de esquizofrenia

- Agresores violentos y pirómanos:

Agresores violentos alcohólicos y pirómanos con padres alcohólicos).

Agresores violentos y pirómanos.

- b.** Niveles bajos de serotonina en:

Pacientes agresivos comparados con no agresivos (muestras de sangre total).

Conducta agresiva en algunos niños hiperactivos.

c. Fijación de 3H-imipramina:

Menor fijación de 3H-imipramina en y en niños y adolescentes con conducta impulsiva pero algunos autores encontraron un incremento.

d. Receptores de la 5-HT:

Aumento de los lugares de fijación 5-HT₂ postsinápticos en suicidas utilizando 3H-espiroperidol pero otros no encontraron ningún incremento utilizando 3H-ketanserina. Los suicidas no muestran un incremento de los receptores 5-HT_{1A}.

e. Baja relación de la concentración plasmática de triptófano en relación a otros AA neutros en un subgrupo de alcohólicos con depresión y conducta agresiva).

f. Disminución de la recaptación plaquetaria de serotonina en agresión episódica.

2. Alteraciones neuroendocrinas:

Disminución de la respuesta de prolactina y cortisol tras dl-fenfluramina en conducta suicida impulsiva.

Aumento de la respuesta de prolactina y cortisol en sujetos agresivos e impulsivos.

Disminución de la respuesta de la prolactina a la fenfluramina en pacientes con trastorno límite.

Aumento de la excreción de cortisol o de sus metabolitos antes de intentos de suicidio.

Aumento de las concentraciones plasmáticas de cortisol o en LCR en pacientes con tendencias suicidas.

Aumento de la respuesta de la GH a la clonidina en pacientes con trastornos de la personalidad y con irritabilidad).

Aplanamiento de la respuesta de la TRH a la TSH en suicidas.

Asociación entre suicidio y caída rápida de los niveles de testosterona plasmática cuando ésta se encontraba elevada. Los niveles plasmáticos altos de testosterona se relacionan con crímenes violentos, agresión verbal, apetencia por los deportes, búsqueda de

sensaciones y bajo nivel de conformidad en delincuentes juveniles.

Hay datos limitados que indican que el aumento de testosterona libre, no total y niveles altos de endorfinas pueden contribuir al comportamiento hetero y autoagresivo respectivamente

3. Actividad MAO plaquetaria:

Algunos estudios muestran una correlación negativa entre la actividad MAO plaquetaria y la búsqueda de sensaciones, pero otros estudios no han podido confirmar esta correlación. Otros estudios muestran una correlación similar entre la actividad MAO plaquetaria y conductas impulsivas

4. Efectos de los fármacos:

El litio disminuye las conductas agresivas y se ha utilizado para el tratamiento de distintos tipos de pacientes agresivos: criminales, niños psicóticos, pacientes agresivos con trastornos de la personalidad y esquizofrénicos paranoides

Los precursores de la serotonina disminuyen la agresividad humana.

Algunos β -bloqueantes son eficaces para el tratamiento de conductas violentas en pacientes con trastornos orgánicos cerebrales, esquizofrenia y retraso mental.

La eltoprazina, un agonista mixto 5-HT_{1A}/1B parece tener una actividad antiagresiva específica, aunque hay datos clínicos que ponen en duda su eficacia.

El efecto desinhibidor (hostilidad, agresividad, reacciones de rabia o excitación paroxística) que pueden producir las benzodiazepinas podría deberse a una disminución del control de los impulsos consecuente a una menor actividad.

Los antidepresivos son eficaces en patologías que se caracterizan por una deficiencia del control de los impulsos y estos fármacos aumentan la actividad serotoninérgica.

Hay pacientes que responden a la impulsividad-agresividad con psicoestimulantes como si padeciesen un déficit de atención del adulto.

5. Metabolismo de la glucosa:

Se han observado respuestas hipoglucémicas en diferentes conductas impulsivas como agresores violentos, pirómanos y voluntarios sanos con reacciones de agresividad. Esos hallazgos tienen una importante correlación con niveles bajos de 5-HIAA en LCR en los

mismos pacientes.

6. Otros neurotransmisores:

También se han implicado en el control de las conductas impulsivas otros sistemas de neurotransmisores. El sistema noradrenérgico facilitaría el comportamiento impulsivo-agresivo. La actividad aumentada del locus coeruleus se asocia a reactividad ante estímulos nuevos y amenazantes. El aumento de la actividad noradrenérgica se asocia con un aumento de la irritabilidad-agresión mientras que el aislamiento social, como el observado en jóvenes primates alejados prematuramente de sus madres, parece asociado a una reducción de la actividad noradrenérgica.

El aumento de la actividad noradrenérgica parece que se asocia a un aumento de reactividad a los estímulos del medio, mientras que la disminución parece que se asocia a desconexión del medio y funciones de restitución. Los agentes que estabilizan o reducen la actividad noradrenérgica podrían, al menos parcialmente, mejorar la irritabilidad y reactividad de estos pacientes.

En algunos estudios clínicos se ha encontrado niveles bajos de HVA, el principal metabolito de la dopamina, en suicidas y en alcohólicos durante la fase de abstinencia. No se han observado diferencias de los niveles de HVA en LCR entre esquizofrénicos con intentos suicidas y sin intentos. En algunos estudios se encontraron niveles muy bajos de HVA cuando los intentos implicaban violencia, pero los niveles de HVA eran mayores en pacientes que habían realizado el intento con sobredosis de algún fármaco. La disminución de los niveles de HVA en LCR podría estar más relacionada con la depresión que con el suicidio.

Se han encontrado niveles elevados de MHPG en jugadores patológicos en voluntarios con búsqueda excesiva de sensaciones y en conductas agresivas). Otros autores encontraron una correlación negativa entre MHPG en LCR y tendencias suicidas.

Otros aspectos que pueden ser interesantes son, por ejemplo, que la actividad epileptiforme del sistema límbico podría estar implicada porque en algunos pacientes se han encontrado anormalidades en el EEG y otros responden con anticonvulsivantes a comportamientos de descontrol.

D1. Psicobiología de los rasgos relacionados con el afecto:

Los trastornos del afecto son frecuentes en el grupo B y C de DSM-IV en donde los individuos son muy sensibles a los cambios ejercidos por el ambiente. Se ha considerado que las alteraciones en las pruebas endocrinas halladas en algunos trastornos de personalidad

(TRH, cortisol...) se deben a la presencia de depresión en el paciente y no son propias de ningún trastorno de personalidad.

Es posible que en la disregulación del trastorno del humor estén implicados más de un transmisor. Así con anfetamina hay un mejoría global, incluso del humor, en un subgrupo de pacientes con trastorno límite. Más aún la respuesta a la anfetamina se correlaciona con rasgos de labilidad afectiva tan característico del paciente límite.

Finalmente la acetilcolina puede jugar un importante papel en la disregulación de los trastornos de ánimo. Así, el incremento en la respuesta del receptor colinérgico puede estar asociada a trastorno depresivo mayor. La fisostigmina induce comportamiento "tipo depresivo" en modelos animales, depresión aguda en voluntarios sanos y recaída en pacientes deprimidos ya estabilizados. Más aún estos agentes podrían tener propiedades antimaníacas. Los pacientes con trastornos de personalidad límite tienen una respuesta mucho más marcada a la fisostigmina que otros trastornos de personalidad.

El sistema noradrenérgico puede estar implicado en la inestabilidad afectiva. Hay un estudio que asocia la función noradrenérgica con la extroversión. Hay evidencia de aumento de la inestabilidad afectiva en familiares de primer grado.

E1. Psicobiología de los trastornos de ansiedad:

Prácticamente no ha habido investigación sistemática en este campo. Sí que se han realizado estudios epidemiológicos que relacionan trastornos de personalidad de tipo ansioso con otros trastornos. Así el trastorno de personalidad de evitación y la fobia social presentan una comorbilidad del 90%.

Estudios familiares sugieren una transmisión genética de rasgos de personalidad ansioso. Estudios en gemelos sugieren una herencia significativa de la ansiedad social.

Por otra parte, hay pocos datos biológicos asociados a este trastorno. Así el eje hipotálamo-adrenal, hipotálamo-tiroideo es similar al de voluntarios sanos. Datos preliminares sugieren que puede haber respuesta serotoninérgica aumentada asociada al comportamiento inhibitorio, con el eje noradrenérgico intacto.

Aunque la infusión de lactato desencadena la crisis en trastornos de pánico, la respuesta en pacientes con fobia social es inconsistente.

Tratamiento psicofarmacológico:

La psicofarmacología ha ganado aceptación como opción de tratamiento para los

trastornos severos de personalidad. Históricamente los trastornos de personalidad habían sido explicado según modelos de desarrollo psicodinámicos lo que implicaba que la psicoterapia individual, grupal o social eran la mejor y/o única forma de tratamiento. Sin embargo, hay un interés creciente en el papel de los medicamentos para tratar los trastornos de personalidad posiblemente debido a que:

- Se está volviendo a un empirismo descriptivo y a estudiar sistemáticamente la personalidad permitiendo la réplica en la investigación.
- La disponibilidad de un número de psicofármacos cada vez mayor para tratar las distintas enfermedades psiquiátricas.
- Avances en el conocimiento de la biología de los neurotransmisores.
- Los resultados relativamente pobres de los tratamientos psicosociales actuales.

Los síntomas diana a tratar con psicofármacos no son los trastornos de personalidad en sí mismos, sino los rasgos de carácter que aumentan por la vulnerabilidad biológica subyacente. Por ello a partir de aquí hablaremos del tratamiento psicofarmacológico de los rasgos de personalidad anómalos. De entrada hay que remarcar que hay pocos ensayos controlados con placebo en pacientes con un trastorno de personalidad específico por lo que las conclusiones deben considerarse provisionales. En el futuro deben investigarse los trastornos de personalidad en su dimensión biológica y farmacológica y deberían hacerse más EC a largo plazo frente a placebo.

Precauciones antes de iniciar el tratamiento farmacológico:

Se debe comenzar con una detallada historia psiquiátrica. Es fundamental el diagnóstico diferencial y si hay algún proceso del Eje I deber tratarse inicialmente. Así si el paciente está deprimido y presenta un trastorno de personalidad por evitación hay que tratar primero la depresión.

Se debe revisar la historia farmacológica, revisar los medicamentos tomados por el paciente, dosis, tiempo, eficacia y efectos secundarios.

Hay que entrevistar a los miembros de la familia (con el permiso del paciente) para valorar los trastornos experimentados por el paciente en las relaciones interpersonales.

En la historia clínica se debe preguntar por el abuso de sustancias, historia familiar,

historia médica y se debe realizar un examen físico y una analítica general

Tratamiento inicial y manejo de los efectos indeseables:

Es importante realizar una valoración inicial del tratamiento junto con el paciente y su familia. El paciente deberá estar de acuerdo en la existencia de un problema y en la conveniencia de tratarlo. Se discutirá la selección de la medicación, los síntomas diana a tratar y los efectos tóxicos potenciales. Con posterioridad se valorará la efectividad del tratamiento. Para aumentar la probabilidad de éxito del tratamiento se intentarán disminuir inicialmente los efectos tóxicos por lo que se iniciará con una dosis mínima y se irá subiendo progresivamente.

A2. Psicofarmacología de los síntomas psicóticos:

La sintomatología productiva de los trastornos de personalidad relacionados con la esquizofrenia pueden disminuirse por neurolépticos o empeorarse por psicoestimulantes como anfetamina. Diversos estudios clínicos indican que los antipsicóticos, incluidos los nuevos como la risperidona y la olanzapina, producen una mejoría en pacientes con trastorno de personalidad límite o esquizotípica. Hay estudios con pimozide, mesoridazina, tiotixeno, haloperidol, trifluoperacina y clozapina que sugieren que dosis bajas de neurolépticos estarían mejor indicadas en pacientes con trastornos de personalidad y sintomatología psicótica marcada.

B2. Psicofarmacología de los síntomas deficitarios:

Si lo que hemos dicho hasta ahora es cierto, los déficit sociales pueden estar asociados a déficit de la función cortical y podrían mejorarse con fármacos que aumentan la actividad dopaminérgica. Datos preliminares indican que la anfetamina mejora la ejecución de los test cognitivos que se asocian a la función frontal. Sin embargo, este campo parece que sería de patrimonio exclusivo de los nuevos antipsicóticos como la olanzapina o risperidona.

C2. Psicofarmacología de los rasgos de comportamiento impulsivo-agresivo:

Tenemos distintas líneas de tratamiento posibles:

- En distintos estudios abiertos no controlados los ISRS disminuyeron la agresión impulsiva en pacientes límite. Se utilizaron dosis de 20-80 mg durante al menos tres meses de tratamiento y la mejoría puede comenzar precozmente, entre 1-4 semanas, después de haber iniciado el mismo. Los resultados preliminares de un ensayo controlado con fluoxetina mostraron una reducción significativa en la agresión impulsiva tras 12 semanas de tratamiento. En este estudio la reducción de la irritabilidad fue más llamativa que la disminución de los síntomas depresivos. En un

ensayo no comparativo con sertralina con dosis de 50-200 mg/día se observó una mejoría de la irritabilidad y agresividad después de un período de 8 semanas de tratamiento.

- El uso de tricíclicos no está indicado en trastorno impulsivo-agresivo porque además de ser peligrosos en sobredosis, teóricamente pueden empeorar los síntomas como ideación paranoide y comportamiento impulsivo.
- La administración de tranilcipromina, aún en ausencia de depresión mayor, mejora la impulsividad y labilidad. En un estudio se observó que la fenelcina era más eficaz en tratamiento de la depresión atípica cuando el paciente además también tenía un trastorno de personalidad límite.
- Diversos estudios han demostrado que el litio puede reducir la impulsividad de manera significativa. Se cree que el mecanismo es porque el litio aumenta la actividad serotoninérgica aunque esta relación no está clara. El litio disminuye el comportamiento agresivo en individuos con probable personalidad antisocial. En un estudio realizado sobre 66 individuos con trastorno de personalidad severo y convictos de crímenes violentos que continuaban siendo violentos en prisión, se comprobó que durante el tiempo de tratamiento se redujeron el número de infracciones mayores aunque el número de infracciones menores continuó siendo el mismo. En otro estudio en 27 hombres convictos tratados con litio, de los cuales aproximadamente la mitad tenían trastorno antisocial de la personalidad, el 56% mostró una marcada disminución del número de infracciones en prisión. En un pequeño ensayo controlado con placebo en un grupo de pacientes límite se observó una reducción en la irritabilidad y en la tendencia suicida.
- Se ha estudiado especialmente el propranolol a dosis entre 40-200 mg/día aunque la mayoría de estudios emplean dosis de 200 mg/día. Tanto propranolol como pindolol han demostrado propiedades antiagresivas en pacientes con diferentes diagnósticos, pero generalmente se necesitan dosis altas para disminuir el comportamiento agresivo. Aunque el mecanismo no se sabe con certeza, se cree que puede estar relacionado con el antagonismo beta y un posible agonismo 5HT1 con las dosis altas utilizadas. Curiosamente, el nadolol, que pasa mínimamente la BHE, a dosis de 120 mg/día, también se ha mostrado útil en la disminución de la frecuencia de conductas agresivas de pacientes psiquiátricos crónicos. Esto sugeriría que el efecto antiagresivo de los betabloqueantes podría deberse a una acción periférica.
- El mecanismo de acción de los anticonvulsivantes es desconocido aunque podría ser por estabilización de las descargas de la neuronas del sistema límbico. Además la

carbamacepina podría aumentar la actividad serotoninérgica en humanos. Esto sugiere que la carbamacepina podría ser útil, sola o junto con ISRS en los pacientes con falta de control de los impulsos. Asimismo, la fenitoína disminuye la irritabilidad, el enfado, la impaciencia y ansiedad de pacientes neuróticos.

- También se han utilizado neurolépticos de alta potencia a dosis bajas que han mostrado una eficacia moderada en varios estudios controlados con placebo. En estudios no controlados se ha observado una disminución en la hostilidad con diversos antipsicóticos como perfenacina, loxapina, clorpromazina, flupentixol, haloperidol y trifluoperacina.
- La administración de alprazolam en trastorno límite empeora el descontrol conductual en comparación con placebo. En vista que existe un riesgo de dependencia y abuso de BZD así como de la posibilidad de que empeoren los síntomas conductuales, se debería evitar el uso de BZD en esta población límite.
- Finalmente hay datos limitados de psicoestimulantes o antagonistas opiáceos sobre impulsividad o agresión. En un EC con placebo, la pemolina redujo tanto la impulsividad como el temperamento explosivo.

D2. Psicofarmacología de los rasgos relacionados con el afecto:

Hay numerosos estudios en los que se ha estudiado la eficacia de diversos antidepresivos e incluso de algunos antipsicóticos. En la mayoría de los estudios la mejoría ha sido mínima o moderada con APS o antidepresivos y se han conseguido mejores resultados en los estudios con IMAOS. Así, la fenelcina se ha mostrado capaz de tratar a pacientes con esquizofrenia pseudoneurótica caracterizada por rasgos de panansiedad, panfobias y sexualidad caótica pero sin psicosis ni depresión mayor. Este cuadro está próximo a pacientes con rasgos dramáticos o ansiosos.

Los IMAOS han sido muy estudiados en pacientes con trastornos de personalidad límite. De hecho pueden ser mejor tolerados en los pacientes límite que los pacientes depresivos. De todos ellos la fenelcina ha sido el mejor evaluado. Los incrementos de dosis han de ser muy pequeños porque hay muy baja tolerancia a los efectos secundarios. Un estudio retrospectivo que compara fenelcina con imipramina en pacientes con depresión y trastorno de personalidad límite, la fenelcina fue tres veces mejor, 81% frente 31%. En contraste, si no existía trastorno de personalidad asociado, la eficacia era similar 56% frente a 57%. Sin embargo en el único estudio prospectivo controlado con placebo, la fenelcina fue incapaz de tratar la depresión en pacientes con trastorno de personalidad esquizotípico o límite. Esta disparidad puede deberse a distintos criterios de selección y de dosis empleadas. La conclusión es que la fenelcina podría no ser útil en pacientes con trastorno de personalidad moderado-severo. Sin embargo la tranilcipromina se asoció a un importante efecto antidepresivo en un pequeño grupo de

mujeres con trastorno de personalidad límite y resistentes a tratamiento. Mejoró sobre todo la automedición del humor, quizás porque la tranilcipromina tiene una estructura anfetamina-like y algunos pacientes con trastorno límite tienen una marcada mejoría con anfetamina.

Los ISRS se han ensayado en pacientes con trastorno límite de personalidad. Sin embargo hasta el momento todos los estudios son abiertos. Las tres comunicaciones disponibles sugieren que la fluoxetina es eficaz en el tratamiento del estado depresivo al igual que en otras características conductuales como obsesivo-compulsivas o impulsivas de estos pacientes. Sin embargo, los ADT pueden incrementar la agitación e irritabilidad.

Ha habido pocos estudios que exploren la labilidad afectiva. El primero comparaba clorpromacina con imipramina en un grupo de pacientes con "inestabilidad emocional". Aunque ambos fármacos produjeron mejoría, en el grupo de la imipramina hubo un importante aumento del irritabilidad durante el estudio. Un segundo ensayo con **litio** mostró disminución en la variación del humor en otro grupo de pacientes con "inestabilidad emocional". Por otra parte, hay datos limitados indican que fármacos antimaníacos/anticonvulsivantes como carbamacepina podrían ser eficaces en reducir la inestabilidad afectiva de pacientes con trastornos de personalidad límite. Sin embargo un estudio abierto con fenitoína no lo ha logrado.

E2. Psicofarmacología de los rasgos de personalidad asociados a ansiedad:

Hay estudios doble ciego controlados con placebo documentando la eficacia de los IMAOS en fobia social pero los ISRS han demostrado que también son eficaces en estos trastornos de ansiedad. Sin embargo, no debe confundirse la fobia social con rasgos de personalidad asociados a ansiedad.

Es evidente que si pretendemos realizar un tratamiento global del paciente alcohólico, es necesario tener en cuenta, no solo las posibles patologías encuadradas en el eje I del DSM-IV si no que debemos considerar las posibles alteraciones del eje II. Sin embargo, aunque no existan trastornos de la personalidad, es necesario que al enfocar el tratamiento del paciente alcohólico tengamos en cuenta los rasgos predominantes de personalidad ya que así, posiblemente, lograremos una mayor eficacia terapéutica. Por este motivo, junto con la naltrexona o el acamprosato, deberemos considerar la oportunidad de asociar antidepresivos como los ISRS o la reboxetina o bien antipsicóticos, especialmente los nuevos como la olanzapina y la risperidona.

Bibliografía recomendada:

1. Alcoholismo:

Acquas E. y cols: Eur J Pharmacol 1993; 230: 239-241.

Altschuler H.L. y cols. Life Sci. 1980; 26: 679-688.

Biggio G. y cols: En: GABAergic synaptic transmission. New York: Raven Press,1992; 281-288.

Borg V.: Acta Psychiatr. Scand. 1983; 68: 110- 110.

Bruno F.: Psychopathology 1989; 22(1):49-59.

Cadore y cols: Arch. Gen. Psychiatry 1980; 37: 561-563.

Cloninger C.R.: Science 1987; 236: 410-416.

Cloninger C.R y cols.: Arch. Gen. Psychiatry 1981; 38: 861-868.

Corbin E. y cols. Eur. J. Pharmacol. 1989; 164: 515-519.

DiChiara G. e Imperato A.: Eur. J. Pharmacol. 1985; 115: 131-132.

Dongier M. y cols: Alcohol Clin. Exp. Res 1991; 15:970-977.

Dorus W. y cols : JAMA 1989; 262: 1646-1652.

Engel J.A. y cols: En: Novel pharmacological interventions for alcoholism. New York: Springer-Verlag, 1992; 68-82.

Froehlich J.C. y cols: Pharmacol. Biochem. Behav. 1990; 35: 385-390

Gessa G.L. y cols : Brain Res, 1985; 348 201-203

Gill K. y Amit Z.: En: Recent developments in alcoholism vol 7. , New York: Plenum Press. 1989, 225-248

Gubya K. y cols: Brain Res. 1991; 547: 129-134.

Hasaslida M. y cols: N. Engl. J Med. 1989; 370: 358-365.

Higgin G.A. y cols: En: Novel Pharmacological interventions for alcoholism. New York,

Springer Verlag. 1992: 83-91.

Hyytia P. y Sinclair JD.: Alcohol Clin. Exp. Res.. 1993;1 7: 631-636.

Jaffe J.H. y cols: En Medical diagnosis and treatment of alcoholism. New York: McGraw-Hill, 1992; 268: 1877-1882

Lhuintre J.P. y cols: Alcohol 1990; 25: 613-622.

Naranjo C.A. y Bremmer K.E.: En: Novel pharmacological interventions for alcoholism. New York: Springer-Verlag, 1992; 105-120

O'Brien C.P. y cols: En: Psychopharmacology: The fourth generation of progress. Boom F. y Kupfer D.J., eds. New York: Raven Press, 1995: 1745-1755.

Sellers E.M. y cols: TIPS. 1992; 13: 69-75.

Volpicelli J.R. y cols: Arch. Gen. Psychiatry. 1992; 49: 876-880.

2. Personalidad:

Antonia S. y cols: CNS drugs, 1994. 2(5):347-354.

Brown, GL. Y cols: Am J Psychiatry, 1982. 139:741-45.

Coccaro, EF.: Br J Psychiatry , 1989. 155(S8):52-62.

Coccaro, EF. y cols: J Clin Pharmacol, 1990. 10:373-75.

Coccaro, EF.: J Pers Disord, 1993. 7 (Suppl):181-92.

Coccaro, EF. Psychiatry Res, 1993. 48:229-42.

Cornelius, JR. y cols: J Clin Psychopharmacol, 1991. 11:116-20.

Cornelius, JR. y cols: Psychopharmacol Bull, 1990. 26:151-54.

Cowdry, RW. Y cols: Arch Gen Psychiatry, 1988. 45:111-119.

Emil F. y cols: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, 1995. pg 1567-79.

Goldberg, y cols: Arch Gen Psychiatry, 1986.43:680-86.

Hall ,RCW, y cols: J Clin Pharmacol, 1981.11:99S-194S.

Higley, JD. Y cols: Arch Gen Psychiatry, 1992: 49:436-441.

Konecki, PE. y cols: Psychopharmacol Beull, 1989. 25:556-563.

Mann, JJ. Y cols: J Clin Psychopharmacol, 1992. 12(2 Suppl.): 2S-7S.

Marazziti, D. y cols: Acta Psychiatr Scand, 1989. 80:322-24.

Markowitz, PJ. Y cols: Am J Psychiatry, 1991. 148:1064-67.

McKinney, WT. y cols: Neurobiology of mood disorders, 1984. 393-460.

Montgomery, SA. Y cols: J Affective Dis, 1982. 4:219-298.

Norden, MJ.: Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1989. 13:885-93.

Raine, A. y cols: Schizophr Res, 1992. 7:237-47.

Ramplng, D.: Am J Psychiatry, 1978. 135:117-118.

Siever, LJ. y cols: Am J Psychiatry, 1991. 148:1647-58.

Siever, LJ. y cols: Psychiatr Clin North Am, 1993. 16:217-44.

Soloff, PH. y cols: Arch Gen Psychiatry, 1993. 50:377-85.

Soloff, PH. y cols: J Clin Psychopharmacol, 1989. 9:238-246.

Stolk, JM. y cols: J Pharmacol Exp Thera, 1984:190:193-209.

Togerson, S.: Arch Gen Psychiatry, 1984. 41:546-554.

Wender, PH. y cols: Am J Psychiatry, 1985. 142:547-552.

Wender, PH. y cols: Arch Gen Psychiatry, 1981. 38:449-56.

3. Impulsividad:

Agren, H.: *Psychiatry Research*, 1980. 3: p. 225-236.

Agren, H.: Uppsala: *Abstracts of Uppsala Disertations from the Faculty of Medecine*. 1981.

Arato, M., y cols: En: *Current issues of suicidology*, 1988, Springer-Verlag: Amsterdam.

Arora, R., C y Meltzer, H.Y.: *Am. J. Psychiat.*, 1989. 146: p. 730-736.

Asberg, M., y cols: *Arch Gen Psychiat*, 1976. 33: p. 1193-1197.

Asberg, M., P. y cols: En: *Suicide*, 1986, Williams & Wilkins: Baltimore.

Asberg, M., y cols: En: *Psychopharmacology: The third generation of progress*. 1987, Raven Press: New York. p. 655-668.

Banki, C.M. y Arato, M. : *Acta Psychiat. Svcan.*, 1983. 67: p. 272-280.

Banki, C.M., y cols: *J. Affective Disord.*, 1984. 6: p. 341-350.

Bear, D.M.: En: *Current Approaches to the Prediction of Violence*, D.C.

Birmaher, B., y cols: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990. 29(6): p. 914-918.

Branchey, L., y cols: *Psychiatry Research*, 1984. 12: p. 219-226.

Briley, M. y Grahame-Smith, D.: *TIPS*, 1992. 13(9): p. 337-338.

Brown, G.L., y cols: *Psychiat. Res.*, 1979. 1: p. 131-139.

Brown, G., y cols: *Am J Psychiatry*, 1982. 139: p. 741-746.

Brown, G.L. y cols: En: *Serotonin in biological psychiatry*, 1982, Raven Press: New York. p. 287-306.

Brown, G.L., y cols: En: *Biological Psychiatry*, 1986, Elsevier: New York.

Brown, C.S., y cols: *Psychiatry Res*, 1989. 27(1): p. 5-12.

- Brown, G.L. y Linnoila M.: J Clin Psychiatry, 1990. Supp(51): p. 31-43.
- Bunney, W.E. y Fawcett, J.A. : Arch. Gen. Psychiat., 1965. 13: p. 232-239.
- Bunney, W.E., y cols: Arch. Gen. Psychiat., 1969. .
- Bushbaum, M., y cols: Neuropsychobiology, 1981. 7: p. 212-224.
- Buydens-Branchey, Ly cols: Arch. Gen. Psychiat., 1989. 46: p. 229-230.
- Buydens_Branchey, L. y cols: Arch. Gen. Psychiat., 1989. 46: p. 231-236.
- Coccaro, E.F., y cols: Arch Gen Psychiatri, 1990. 46(7): p. 587-599.
- Eichelman, B: En: Psychopharmacology: The third generation of progress, 1987, Raven Press: New York. p. 697-704.
- Faustman, W.O., y cols: J Affect Disord., 1992. 22(4): p. 235-239.
- Fishbein, D.H. y cols: Biol Psychiatry, 1989. 25(8): p. 1049-1066.
- Fogel, B.S. y Stone, B.A.: En: Textbook of Neuropsychiatry, 1992, American Psychiatric Press: Washington DC. p. 329-344.
- Greenberg, A.S. y Coleman, M.: Arch. Gen. Psychiat., 1976. 33: p. 331-336.
- Jenike, M.A. y cols: J. Clin. Psychopharmacol., 1987. 7: p. 33-35.
- Kjellman, J.E., y cols: Psychiatry Res, 1985. 14: p. 353-363.
- Krieger, G., J. Nerv. Ment. Dis., 1974. 35: p. 237-240.
- Lidberg, L., y cols: Acta Psychiat. Scan., 1985. 71: p. 230-236.
- Linkowski, P., y cols:, Neuropsychobiology, 1984. 12: p. 19-22.
- Linnoila, M., y cols: Life Sci, 1983. 33: p. 2609-2614.
- Linnoila, M. y cols: Arch Gen psychiatry, 1989. 46(7): p. 613-616.
- Linnoila, M. y Virkkunen M.: En: 5-Hydroxytryptamine in Psychiatry, A spectrum of ideas.

- 1991, Oxford University Press: Oxford. p. 259-278.
- Lister, R.G. y Linnoila M.: En: Anxiety, Depression and Mania. 1991, Karger: Basel. p. 68-70.
- Lopez-Ibor, J.J. y cols: Neuropsychobiology, 1985. 14: p. 67-74.
- Lopez-Ibor, J. y cols: Actas luso-Esp Neurol Psiquiatr., 1990. 18(5): p. 316-325.
- Mavissakalian, M. y cols: Am. J. Psychiat., 1985. 142: p. 572-576.
- Meyerson, L.R. y cols: Pharmacol. Biochem. Behav., 1982. 17: p. 159-163.
- Montgomery, S. y Montgomery, D. : J. Affect. Disord., 1982. 4: p. 291-298.
- Morand, C., S.N. y cols: Biological Psychiatry, 1983. 18: p. 201-206.
- Olivier, B., y cols: Drugs, News & Perspectives, 1990. 3(5): p. 261-271.
- Ostroff, R.B., y cols: Am. J. Psychiat., 1982. 139: p. 1323-11325.
- Owen, f., y cols: Lancet, 1983. (ii): p. 1256.
- Paul, S.M., y cols: En: Neurobiology of mood disorders, 1984, Williams & Wilkins: Baltimore. . 846-853.
- Pope, H.G., y cols: J. Clin. Psychopharmacol., 1985. 5: p. 320-327.
- Prasad, A.J., Neuropsychobiology, 1985. 13: p. 157-159.
- Roy, A., H. y cols: Am. J. Psychiat., 1986. 143: p. 153-1545.
- Roy, A., B. y cols: Psychiat. Res., 1988. 24: p. 187-194.
- Roy, A. y cols: Arch. Gen. Psychiatry, 1989. 46: p. 670-681.
- Rubenstein, J.L. y cols: J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry, 472-474
- Rydin, E., D. y cols: Psychiat Res, 1982. 7: p. 229-243.

- Siever, L.J. y Davis K.L.: Am J Psychiatry, 1991. 148: p. 1647-1658.
- Stanley, M., J. y cols: Science, 1982. 216: p. 1337-1339.
- Thiébot, M.H. y cols: En: Anxiety, depression and Mania. 1991, Karger: Basel. p. 48-67.
- Traskman, I., y cols: Archs gen. Psychiat., 1981. 38: p. 631-636.
- Träskman, L., y cols: Arch. Gen. Psychiatry, 1980. 38: p. 761-767.
- Träskman, I., y cols: Archs Gen. sychiatry, 1981. 38: p. 631-636.
- Valzelli, L., Psychopharmacologia, 1971. 19: p. 91-91.
- Van Praag, H.M.: Biol Psychiat, 1986. 21: p. 1305-1323.
- Van Woerkom, T.C.A.M., y cols: Lancet, 1977. i: p. 812-813.
- Virkkunen, M., y cols: Arch. Gen. Psychiat., 1987. 44(241-247).
- Virkkunen, M., y cols: Arch Gen Psychiatry, 1989. 46(7): p. 600-603.
- Yamamoto, H., K. y cols: Endocrinology, 1985. 117: 69.
- Yaryura, J.A. y Neziroglu, F.A.: En: Aggression and violence: A psychobiological and clinical approach 1981, Edizioni Saint Vincent, Milán. p: 195- 210.